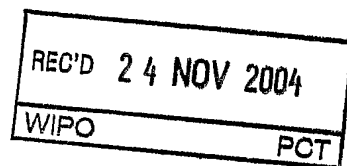


证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本



申 请 日： 2004.01.30

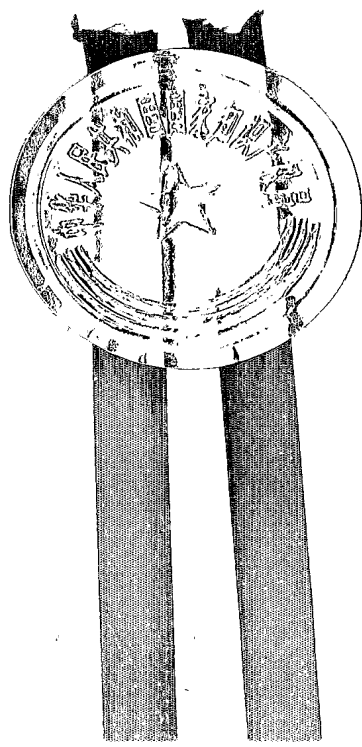
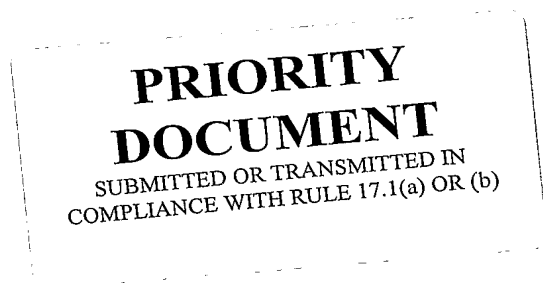
申 请 号： 200410001071X

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 安络小皮伞提取物A 和哌啶酮衍生物的制药用途

申 请 人： 北京佗林医药科技有限公司

发明人或设计人： 杨霁初、王楠、杨兴、任建平



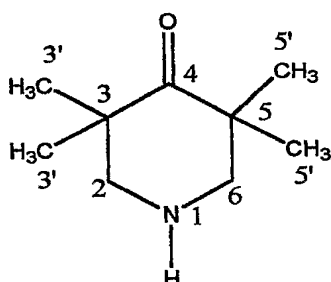
中华人民共和国
国家知识产权局局长

王 景 川

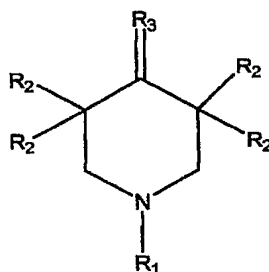
2004 年 10 月 22 日



1. 提取物 A、化合物 I 和化合物 II (结构如图)。提取物 A 的特征是: 安络小皮伞 (*Marasmius androsaceus* L.es Fr) 提取物, 对生物碱和硫酸苯酚试剂呈现阳性, 经 TLC 检查, 在展开剂氯仿/甲醇/氨水 (9/1/0.1) 系统中, 显示出 5 个斑点, 其 R_f 值分别是 0.12、0.23、0.45、0.56、0.71。化合物 II 为系列化合物, R₁ 和 R₂ 部分或全部为氢原子或含有 1~5 个碳原子的烷基, R₃ 可以是氧原子或是羟基。当化合物 II 的 R₁ 为氢原子、R₂ 全部为甲基、R₃ 为氧原子时, 则就是化合物 I。



化合物 I



化合物 II

2. 含有提取物 A、化合物 I 和化合物 II 及药物载体的药物组合物。
3. 具有预防或治疗与高血压相关的疾病或症状的提取物 A、化合物 I 和化合物 II, 或含提取物 A、化合物 I 和化合物 II 的药物组合物。
4. 根据权利 3 要求的提取物、化合物或药物组合物, 其中所述与与高血压相关的疾病或症状是: 单纯性高血压, 高血压引起的冠心病及其它心脑血管系统疾病。
5. 具有保护心脑血管系统的药物, 或含或含提取物 A、化合物 I 和化合物 II 的药物组合物。
6. 权利要求 2 中的药物载体为构成固体药物的辅料包括崩解剂、稀释剂、黏合剂、润滑剂等和构成液体药物的辅料包括溶媒、pH 调节剂、渗透压调节剂、抗氧剂、金属络合剂、防腐剂、矫味剂等。
8. 从安络小皮伞 (*Marasmius androsaceus* L.es Fr) 中提取物 A 的方法。
9. 从安络小皮伞 (*Marasmius androsaceus* L.es Fr) 中提取物、分离化合物 I 的方法。
- 10 化合物 I 盐 (如: 盐酸, 硫酸, 硝酸、柠檬酸、酒石酸等) 的制备方法的方法
11. 在碱性条件下化合物 I 与计算量的卤代烷反应生成化合物 II 的方法。
12. 根据权利要求 3、4、5 的含提取物 A、化合物 I 和 (或) 化合物 II 的药物组合物, 其给药途径为口服、注射或皮肤给药。

说明书

安络小皮伞提取物 A 和哌啶酮衍生物的制药用途

本发明涉及安络小皮伞的提取物 A 和哌啶酮衍生物的制备方法，以及它们作为降血压药物的应用。

安络小皮伞为白蘑科真菌安络小皮伞 (*Marasmius androsaceus* L.es Fr) 的干燥菌丝体。它是一种食用真菌，又是一种常用的中药，具有舒筋活络、止痛等作用。到目前为止，尚未发现关于安络小皮伞的提取物 A 和哌啶酮衍生物具有降压作用的报道。

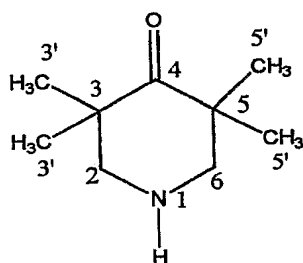
本发明的目的，是寻找安络小皮伞具有降压作用的提取物 A，追踪提取物 A 中具有降压作用的化合物单体；开发该提取物 A 或化合物单体及其衍生物的医药用途。

本发明首次发现安络小皮伞提取物 A 具有降压作用；首次从该提取物 A 中分离得到一个新的哌啶酮类化合物单体 (化合物 I) 并合成了它的一系列衍生物 (化合物 II)，试验表明，化合物 I 和化合物 II 均具有非常明显的降压作用。以提取物 A、化合物 I 和化合物 II 的衍生物作为主要成分，可制成新型降压药物。

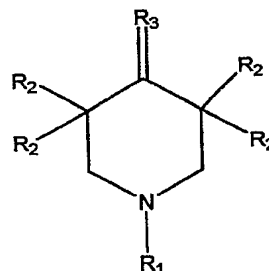
本发明将安络小皮伞菌丝体用有机溶剂提取得到提取物 A、将提取物 A 进行分离得到新单体化合物 I、经过有机合成得到系列衍生物化合物 II 等，都是没有先例的。

本发明发现：提取物 A、化合物 I 和化合物 II 在动物体内或动物体外组织中，均具有明显的降压作用，这些发现也是没有先例的。

本发明化合物 I 为哌啶酮衍生物，化学名称：3,3,5,5-四甲基-4 哌啶酮 (3,3,5,5-tetramethyl-4-piperidone)；化合物 II 是化合物 I 的一系列衍生物，它们的结构如下图所示。



化合物 I



化合物 II

本发明需要指出的是：化合物Ⅱ为一系列化合物， R_1 和 R_2 部分或全部为氢原子或含有1~5个碳原子的烷基， R_3 可以是氧原子或是羟基。当 R_1 为氢原子， R_2 全部为甲基， R_3 为氧原子时，则就是化合物Ⅰ。

本发明还需要指出的是：化合物Ⅰ和化合物Ⅱ与无机酸（如：盐酸，硫酸，硝酸等）或有机酸（柠檬酸、酒石酸等）所成的盐具有同样的降压效果和药用前景。

本发明还涉及药物组合物，其包括安络小皮伞的提取物A或化合物Ⅰ或化合物Ⅱ作为药物组合物。

根据本发明，安络小皮伞的提取物A、化合物Ⅰ、化合物Ⅱ或其药物组合物可通过口服，肠道、皮肤、肌肉注射和静脉等途径给药。其给药剂型可以是固体制剂（如：片剂，胶囊剂以及它们的肠溶解剂和缓释剂等），溶液，悬浮液，注射液，滴注液等。

根据本发明，本发明药物组合物可按本领域已知方法制备，例如将安络小皮伞的提取物A、化合物Ⅰ、化合物Ⅱ与药用载体混合。

制备安络小皮伞的提取物A、化合物Ⅰ和化合物Ⅱ的方法包括以下步骤：

a. 真菌安络小皮伞（*Marasmius androsaceus* L.es Fr）菌种，从中国科学院微生物研究所购买，菌种号为：5.512。发酵培养方法：

培养基成分按照重量比为：麸皮5%、葡萄糖4%、玉米浆0.4%、硫酸镁0.05%、硫酸二氢钾0.1。将斜面菌株挑入发酵培养基中置于22-26℃的条件下，经过7-8天的培养，菌丝呈丝毛状，培养液呈淡黄色。PH=3.5-4.0 终止培养。

b. 将上述培养好的发酵液过滤得到菌丝体。

c. 将菌丝体用有机溶剂、含水的有机溶剂或水提取。将提取液过滤浓缩，用各种不同极性的溶剂萃取分别得到各种提取物A。有机溶剂可以是甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等醇类；也可以是二氯甲烷、三氯甲烷、等卤代烷类以及乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯等酯类，还可以是石油醚、乙醚等醚类。

d. 将提取物A在硅胶柱中进行色谱分离，以氯仿：甲醇=1%-100%进行梯度洗脱分离，收集80%-90%氯仿的部分得到化合物Ⅰ粗品，在乙酸乙酯/甲醇中反复重结晶得到化合物Ⅰ单体。

e. 将化合物Ⅰ溶解在PH=8-12碱性甲醇溶液中，加入计算量卤代烷，在40-60℃和搅拌的条件下，反应10小时，得到反应物，将反应物浓缩，反复重结晶得到化合物Ⅱ单体。

药理研究表明，本发明的提取物A、化合物Ⅰ和化合物Ⅱ均非常有明显的降低血压的作用。主要表现在：

a. 提取物 A 50-100mg/kg 在麻醉的高血压大鼠和猫模型上, 具有非常明显的降压效果。化合物 I 5-20mg/kg 在麻醉的大鼠和猫模型上, 具有非常明显的降压效果。化合物 II 3-50mg/kg 在麻醉的大鼠和猫模型上, 具有非常明显的降压效果。降压维持的时间均大于 4 小时。

b. 提取物 A、化合物 I 和化合物 II 均能抑制豚鼠回肠段的自动节律收缩, 它们在浓度为 5×10^{-4} - 10×10^{-2} mg/ml 的范围内, 均能缓慢地松弛平滑肌, 至 3-5 分钟内完全松弛, 其松弛的时间可以保持 4-5 小时 (每间隔 15 分钟冲洗一次)。对照药异丙肾上腺素的浓度 5×10^{-5} mg/ml, 冲洗后 20 分钟即恢复。表明: 提取物 A、化合物 I 和化合物 II 抑制回肠段的自动节律收缩的作用时间, 明显长于对照药异丙肾上腺素。

c. 提取物 A、化合物 I 和化合物 II 均对兔主动脉平滑肌有明显的作用, 它们在浓度为 5×10^{-4} - 10×10^{-2} mg/ml 的范围内, 能够抑制肾上腺素引起的兔主动脉血管平滑肌的收缩, 当浓度大于 5×10^{-5} 时, 则引起兔主动脉血管平滑肌的松弛。

上述的研究结果表明: 提取物 A、化合物 I 和化合物 II 具有较好的松弛平滑肌的作用、具有非常好的降血压的作用, 维持的时间大于 4 小时。因此, 本发明的提取物 A、化合物 I 和化合物 II 可以用于制备降低血压的药物。

下面的实施例, 是对本发明的进一步详细说明, 但不意味着对本发明的任何限制。

实施例 1

提取物 A 的制备方法:

a. 真菌安络小皮伞 (*Marasmius androsaceus* L.es Fr) 的种子培养:

斜面培养基成分按重量比为: 麸皮 1-10、葡萄糖 0.3-3、蛋白胨 0.2-2、硫酸美 0.01-0.1、磷酸二氢钾 0.02-0.2、琼脂 0.5-5、水 100。将上述物质制成斜面, 将菌株移入斜面, 20-30℃ 的条件下, 经过 10-20 天的培养。

b. 真菌安络小皮伞 (*Marasmius androsaceus* L.es Fr) 的发酵培养:

培养基成分按照重量比为: 麸皮 3-30%、葡萄糖 1-10%、玉米浆 0.2-20%、硫酸镁 0.01-8%、硫酸二氢钾 0.05-9%。将斜面菌株挑入发酵培养基中置于 20-30℃ 的条件下, 经过 5-10 天的培养, 菌丝呈丝毛状, 培养液呈淡黄色。PH=1.5-6.0 终止培养。静置 5-10 天。

c. 将上述发酵好的培养液经过滤的菌丝体。将菌丝体 1000g 经过粉碎, 过 30-40 目筛, 3-5 倍的水提取 5 次, 低温减压回收提取液, 将残渣用 10% 的 NaOH 溶解, 再用 3-5 倍的氯仿提取 5 次, 回收氯仿, 即得到提取物 A 3g。

d. 提取物 A 呈深褐色, 不溶于水, 易溶于氯仿、乙醇、丙酮等有机溶剂, 生

物碱反应和硫酸苯酚呈现阳性，经过 TLC 检查，展开剂氯仿：甲醇：氨水=9：1：0.1，显示出 5 个斑点，它们的 Rf 值分别是 0.12、0.23、0.45、0.56、0.71。

实施例 2

化合物 I [3, 3, 5, 5-四甲基-4 哌啶酮(3, 3, 5, 5-tetramethyl-4-piperidone)]
的制备方法：

将提取物 A 上硅胶柱层分离，展开剂是氯仿：甲醇：氨水=9：1：0.1。得到化合物 I。

化合物 I 为白色针状结晶，熔点：54~57℃（分解）。

元素分析：C₉H₁₇NO

名 称	C (%)	H (%)	O (%)
实测值	69.48	10.96	10.12
计算值	69.68	10.97	10.32

MS (+FAB) m/z: 156. 2, 149. 2, 102. 2, 98. 2, 83. 1, 74. 0。确证其分子量为 155。

IR(KBr)cm⁻¹: 3318.93, 2910.09, 2755.81, 1727.93, 1626.67, 1726,170, 1727.93, 1626.67, 1726.23, 2317.05, 2997-2465。

UV λ^{MeOH}_{MAX} nm: 264.3 (ε 13256)。

¹H-NMR(DMSO, TMS) δ ppm:

1. 48(S, 12H, (CH₃)₄), 2.63(S, 4H, (CH₂)₂) 9.67(S, 1H, NH)。

¹³C-NMR(DMSO-D₆, TMS) δ ppm:

27.20(CH₃)₄, 49.79(CH₂)₂, 59.09(C), 204.35(C=O)。

¹H-¹³C HMQC 和 ¹H-¹³C HMBC (远程相关) 及其归属的数据见表 1。

表 1 400MHz 测定化合物 I 数据

C 位置	δH(J in Hz ppm)	δC(ppm)	HMQC	HMBC
1	9.67(S, 1H, NH)			
2	2.63(S, 2H, CH ₂)	59.09(C)	与 2 位 H 相关	与 3' 位 H 相关
3		49.79(CH ₂) ₂		与 3' 位 H 相关 与 2 位 H 相关
3'	1.48(S, 6H, (CH ₃) ₂)	27.20(CH ₃) ₂	与 3' 位 H 相关	与 3' 位 H 相关 与 2 位 H 相关 与 4 位 H 相关
4		204.35(C=O)		与 3' 位 H 相关 与 2 位 H 相关

5		49.79(CH ₂) ₂		
5'	1.48(S, 6H, (CH ₃) ₂)	27.20(CH ₃) ₂		与 5'位 H 相关 与 4 位 H 相关 与 6 位 H 相关
6	2.63(S, 2H, CH ₂)	59.09(C)		与 5'位 H 相关

实施例 3

化合物 II a (1-乙基-3, 3, 5, 5-四甲基-4 哌啶酮) 的制备:

将化合物 I 0.3g (1.94mmol) 与 7.5mmol 的溴代乙烷溶于 40 ml 无水乙醇, 加入配备有回流冷凝管、搅拌器、内部温度计和滴液漏斗的 100ml 三口烧瓶中。在搅拌下加入含 8.5mmol 乙醇钠的乙醇溶液, 在 50℃ 的条件下反应 20~50 分钟。反应物冷却后滴加氯仿 20 ml 静置, 过滤除去溴化钠, 滤液减压浓缩至干。反应产物过硅胶柱层析, 以氯仿: 甲醇 (5: 1) 洗脱, 得到化合物 II a: 1-乙基-3, 3, 5, 5-四甲基-4 哌啶酮。FAB-MS 给出 m/z 185 [M+H]⁺, 确定其分子量是 184。与目标产物的分子量完全一致。

实施例 4

化合物 II b (3, 3, 5, 5-四甲基-4 哌啶醇) 的制备:

将化合物 I 0.5g (3.22mmol) 用 50ml 氯仿溶解, 将溶液移入配备有回流冷凝管、搅拌器、内部温度计和三口烧瓶中, 加入等摩尔的硼氢化钠 (B₄HNa) 在 50℃ 的条件下反应 100-120 分钟。反应物过滤除去还原剂, 滤液减压浓缩至干。反应产物过硅胶柱层析, 以氯仿: 甲醇 (5: 1) 洗脱, 得到化合物 II b: 3, 3, 5, 5-四甲基-4 哌啶醇。FAB-MS 给出 m/z 158 [M+H]⁺, 确定其分子量是 157。与目标产物的分子量完全一致。

实施例 5

化合物 I 盐酸盐的制备: 取化合物 I 1g (6.45mmol), 置于配备有回流冷凝管、搅拌器、内部温度计和滴液漏斗的 300ml 三口圆底烧瓶中, 加入 100ml 丙酮, 在搅拌、80℃ 的水浴中令其完全溶解, 慢慢滴加等摩尔量的 6N 盐酸溶液, 当滴加完全后, 静止 10 分钟, 回收丙酮溶液至干, 残渣用 30ml 氯仿溶液, 在过滤, 滤液中加入乙酸乙酯溶液 10ml。放置 5 小时, 过滤结晶, 得到化合物 I 盐酸盐: 3, 3, 5, 5-四甲基-4 哌啶酮盐酸盐。

实施例 6

提取物 A、化合物 I 和化合物 II b 对豚鼠回肠平滑基的作用。

精密称取提取物 A、化合物 I 和化合物 II 0.5g 左右，用蒸馏水溶解，制成约 10mg/ml 的样品溶液。取豚鼠回肠部，用预冷的台氏营养液（1000ml 水，NaCl 8g，KCl 0.2g，MgCl₂ 0.1g，NaH₂PO₄ 0.05g，NaHCO₃ 1g，CaCl₂ 0.2g，葡萄糖 1g，PH=7.4）冲洗肠管中的食物残渣，然后剪成 3 cm 的长度，两端用蛙心夹夹住，置灌流槽中，下端固定于槽的底部，上端蛙心夹用线连接二道生理记录仪的拉力换能器，回肠段的自动节律收缩被记录下来，浴槽中的台氏营养液恒温 35℃，通入纯氮，回肠段挂上取时加 1 g 的拉力，平衡 40 分钟后开始，每 20 min 换一次台氏营养液。先记录一段回肠正常收缩的曲线，以异丙肾上腺素为阳性对照药，然后加入不同浓度的提取物 A、化合物 I 和化合物 II b，记录回肠的收缩曲线，结果见表 2。

表 2 不同样品对豚鼠回肠平滑基的作用

样品名称	浓度 (mg/ml)	起效时间 (分钟)	松弛时间 (小时)
异丙肾上腺素	5×10^{-5}	16	0.3
提取物 A	5×10^{-3}	3	5
化合物 I	1×10^{-4}	2	7
化合物 II b	1×10^{-4}	3	5

试验结构表明：不同浓度的提取物 A、化合物 I 和化合物 II b 均能够抑制回肠段的自动节律收缩，提取物 A 在最终浓度为 5×10^{-3} ，化合物 I 和化合物 II b 在 1×10^{-4} 剂量范围内，均能够缓慢地松弛平滑肌，在 2-3 分钟时完全消失，其平滑肌的松弛可以持续 5-7 小时（每间隔 15 分钟冲洗一次）。阳性对照药异丙肾上腺素的浓度 5×10^{-5} mg/ml，冲洗后 20 分钟即恢复。表明提取物 A、化合物 I 和化合物 II b 的作用时间要比阳性对照要时间长得多。

实施例 7

取提取物 A、化合物 I 和化合物 II a 对兔主动脉条的作用。

新西兰打白兔一只，去头致昏，开胸，迅速取出其胸主动脉，放入与冷的 LOCK 氏液（1000ml 水，NaCl 9g，KCl 0.35g，MgSO₄·7H₂O 0.35g，KH₂PO₄ 0.16g，NaHCO₃ 1g）中，快速洗净血污，小心剪断血管外的结缔组织，与管经成 45 度角的宽 2-3mm 的主动脉条供试验用。

取 2cm 的主动脉条，两端用蛙心夹夹住置于恒温的 38℃ 灌流槽中，浴液中通入氧气，下端用蛙心夹固定于槽的底部，上端蛙心夹用线连接二道生理记录仪的拉力换能器，用生理记录仪记录血管条的收缩力，动脉条在灌流浴槽中平衡 80 分钟开始试验。其中，每间隔 20 分钟更换一次 LOCK 液，加入 1.2×10^{-6} mg/ml

肾上腺素，记录血管条的收缩曲线，待到收缩高度不在升高时，冲洗 4 次，40 分钟待血管条基线恢复后，加入不同浓度的取提取物 A、化合物 I 和化合物 II a 作用 10 分钟，然后再加入浓度为 1.2×10^{-6} mg/ml 肾上腺素，可见此次加入的肾上腺素只能使血管条的收缩力量减少到原来 1/2~1/3，结果见表 3。

表 3 不同样品对兔主动脉条的作用

样品名称	浓度 (mg/ml)	起效时间 (分钟)	收缩力
异丙肾上腺素	1.2×10^{-6}	16	1
提取物 A	5×10^{-3}	3	0.5
化合物 I	1×10^{-4}	2	0.3
化合物 II b	1×10^{-4}	3	0.3

本试验的结果表明，取提物 A、化合物 I 和化合物 II a 在浓度范围 $5 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^{-4}$ 时，可以是肾上腺素对血管的收缩力，明显地降低。

实施例 8

取提物 A、化合物 I 和化合物 II b 对大鼠的降血压作用。

自发性高血压大鼠 (SHR)，用 40mg/ml 戊巴比妥钠麻醉，背位固定于试验台上，剪去颈毛切开皮肤，分离右颈总动脉，近心端用动脉夹夹住，远心端用线结扎，用剪刀在远心端处剪 V 形小口，插入充满肝素生理盐水的动脉插管，将动脉插管与血压换能器连接，将血压换能器连接到计算机控制的三通道生理药理记录系统，分离大鼠的右股静脉并插管，供注射药物用。待血压平稳后（即：血压收缩曲线平直后）开始静脉给药。其结果见表 4。

表 4 取提物 A、化合物 I 和化合物 II b 对 SHR 大鼠的降血压作用

药物	剂量 (mg/kg)	血压 (mm/Hg)	给药前	给药后时间 (min)			
				5	60	120	240
提取物 A	200mg/kg	收缩压	179±10	145±12*	124±10**	125±9.6**	162±12**
		舒张压	129±16	107±13*	88±1**	87±13**	113±10**
化合物 I	10mg/kg	收缩压	174±11	141±9.2*	120±12	125±14**	163±12**
		舒张压	124±12	105±11*	84±11**	83±21**	110±18**
化合物 I 盐 酸盐	10mg/kg	收缩压	170±9.3	139±19*	123±11	129±17**	169±14**
		舒张压	119±15	109±13*	89±12**	80±23**	112±16**
化合物 II b	10mg/kg	收缩压	178±13	140±19*	121±15**	126±16**	162±11**
		舒张压	125±17	109±1*	88±10**	89±8.9**	107±9.2**

*: $P < 0.05$ 与给药前比较。**: $P < 0.01$ 与给药前比较。

本试验的结果表明,取提物 A、化合物 I 和化合物 II a 在 10~100mg/kg 的范围内均可以明显地降低高血压大鼠的收缩压和舒张压。

实施例 9

取提物 A、化合物 I 和化合物 II b 对猫的降血压作用。取 2.5~3.2kg 的猫 5 只,按照实施例 8 的方法,分别经口服和静脉给药,测定收缩压和舒张压,正常猫不给药作为对照组,结果表明,它们均有非常显著的降压作用(见表 5~9)。

表 5 对照组猫血压值

样品、时间	动物 1 收缩压 (mmHg)	动物 2 收缩压 (mmHg)	动物 3 收缩压 (mmHg)	动物 4 收缩压 (mmHg)	动物 5 收缩压 (mmHg)	平均 收缩压 (mmHg)	标准差	T 值	P 值 \\
对照组									
药前值	168	212	200	182	184	189.2	17.06458		
药后 10 分	168	212	195	183	187	189	16.17096	0.985289	
药后 20 分	162	206	195	184	187	186.8	16.2696	0.825656	
药后 30 分	168	212	203	180	173	187.2	19.27952	0.866419	
药后 40 分	162	203	215	179	173	186.4	21.92715	0.827366	
药后 50 分	160	190	215	172	173	182	21.31901	0.571749	
药后 60 分	160	210	190	172	178	182	19.0263	0.546305	
	动物 1 舒张压 (mmHg)	动物 2 舒张压 (mmHg)	动物 3 舒张压 (mmHg)	动物 4 舒张压 (mmHg)	动物 5 舒张压 (mmHg)	平均 舒张压 (mmHg)	标准差	T 值	P 值 \\
药前值	144	131	125	148	156	140.8	12.63725		
药后 10 分	136	136	125	150	156	140.6	12.36123	0.980437	
药后 20 分	137	136	125	150	153	140.2	11.38859	0.939077	
药后 30 分	133	120	125	148	156	136.4	15.24139	0.632606	
药后 40 分	133	120	125	153	160	138.2	17.51285	0.794587	
药后 50 分	135	120	120	153	155	136.6	17.03819	0.669695	
药后 60 分	136	124	120	148	160	137.6	16.63731	0.74081	

表 6 提取物 A (口服) 对猫的降压作用

样品、时间	动物 1 收缩压 (mmHg)	动物 2 收缩压 (mmHg)	动物 3 收缩压 (mmHg)	动物 4 收缩压 (mmHg)	平均 收缩压 (mmHg)	标准差	T 值	P 值 \\
取提物 A								
100mg/kg								
o.s								
药前值	200	205	216	183	201	13.7356		0.300196
药后 10 分	193	190	206	176	191.25	12.31192	0.331138	0.825362

药后 20 分	173	207	190	161	182.75	20.07278	0.184113	0.74712
药后 30 分	143	181	176	153	163.25	18.19112	0.01616	0.099648
药后 40 分	129	162	170	132	148.25	20.79062	0.005477	0.032864
药后 50 分	127	162	171	133	148.25	21.53099	0.006141	0.051095
药后 60 分	126	161	176	135	149.5	23.07235	0.0086	0.053166
药后 90 分	127	175	183	136	155.25	27.86126	0.025759	
药后 120 分	145	175	184	146	162.5	19.97498	0.019165	
药后 150 分	188	183	186	171	182	7.615773	0.051897	
药后 180 分	196	201	206	179	195.5	11.73314	0.564903	

	动物 1 舒张压 (mmHg)	动物 2 舒张压 (mmHg)	动物 3 舒张压 (mmHg)	动物 4 舒张压 (mmHg)	平均 舒张压 (mmHg)	标准差	T 值	P 值 \\
药前值	138	135	141	138	138	2.44949		0.679493
药后 10 分	130	140	157	130	139.25	12.73774	0.853524	0.876878
药后 20 分	115	140	137	125	129.25	11.5	0.187228	0.196542
药后 30 分	91	139	126	115	117.75	20.35313	0.095604	0.158499
药后 40 分	83	114	120	98	103.75	16.66083	0.006593	0.020113
药后 50 分	88	114	117	97	104	13.83233	0.002879	0.01765
药后 60 分	85	120	116	97	104.5	16.42153	0.006839	0.020448
药后 90 分	93	122	122	98	108.75	15.43535	0.009587	
药后 120 分	109	122	134	116	120.25	10.59481	0.01715	
药后 150 分	145	135	134	134	137	5.354126	0.74567	
药后 180 分	151	143	142	135	142.75	6.551081	0.223219	

表 7 化合物 I (口服) 对猫的降压作用

样品、时间	动物 1 收缩压 (mmHg)	动物 2 收缩压 (mmHg)	动物 3 收缩压 (mmHg)	动物 4 收缩压 (mmHg)	平均 收缩压 (mmHg)	标准差	T 值	P 值 \\
化合物 I 10mg/kg o.s								
药前值	191	215	196	208	202.5	10.96966		0.221212
药后 10 分	190	180	159	136	166.25	23.9496	0.033194	0.131804
药后 20 分	170	181	138	123	153	27.06782	0.014681	0.052155
药后 30 分	154	140	138	130	140.5	9.983319	0.000159	0.00332
药后 40 分	146	133	143	140	140.5	5.567764	5.54E-05	0.004985
药后 50 分	149	140	144	144	144.25	3.685557	5.57E-05	0.010642
药后 60 分	149	153	130	144	144	10.03328	0.000223	0.008944
药后 90 分	154	180	154	140	157	16.69331	0.003868	
药后 120 分	146	195	163	156	165	21.18175	0.019962	

药后 150 分	146	206	168	157	169.25	26.09438	0.057113	
药后 180 分	158	213	170	164	176.25	24.985	0.102697	
药后 210 分	159	213	170	164	176.5	24.74537	0.103109	
药后 240 分	178	213	176	164	182.75	21.09305	0.147696	
	动物 1 舒张压 (mmHg)	动物 2 舒张压 (mmHg)	动物 3 舒张压 (mmHg)	动物 4 舒张压 (mmHg)	平均 舒张压 (mmHg)	标准差	T 值	P 值 \\
药前值	143	165	145	137	147.5	12.15182		0.448148
药后 10 分	143	145	112	76	119	32.4037	0.150646	0.207389
药后 20 分	130	136	91	72	107.25	30.82613	0.051199	0.060186
药后 30 分	110	108	91	75	96	16.39105	0.002338	0.006499
药后 40 分	107	100	95	79	95.25	11.89888	0.000851	0.004198
药后 50 分	110	116	95	83	101	14.89966	0.00289	0.013399
药后 60 分	110	117	102	83	103	14.67424	0.003427	0.013881
药后 90 分	102	120	97	96	103.75	11.14675	0.001819	
药后 120 分	93	154	96	90	108.25	30.5982	0.054443	
药后 150 分	93	161	109	84	111.75	34.42262	0.097877	
药后 180 分	107	164	112	87	117.5	32.82783	0.137348	

表 8 化合物 I（静脉给药）对猫的降压作用

样品、时间	动物 1 收缩压 (mmHg)	动物 2 收缩压 (mmHg)	动物 3 收缩压 (mmHg)	动物 4 收缩压 (mmHg)	平均 收缩压 (mmHg)	标准差	T 值	P 值 \\
化合物 I 5mg/kg iv								
药前值	226	183	211	178	199.5	22.86919		0.462627
药后 10 分	100	110	182	150	135.5	37.78448	0.027401	0.023299
药后 20 分	111	126	172	150	139.75	26.83747	0.014691	0.013666
药后 30 分	119	137	173	136	141.25	22.72114	0.01118	0.013315
药后 40 分	134	137	172	135	144.5	18.37571	0.009515	0.01859
药后 50 分	156	147	171	135	152.25	15.17399	0.013747	0.051646
药后 60 分	174	142	174	142	158	18.47521	0.030228	0.098648
药后 90 分	170	167	178	143	164.5	15.06652	0.043138	
药后 120 分	182	167	202	147	174.5	23.27373	0.176318	
药后 150 分	186	170	202	150	177	22.2411	0.208039	
药后 180 分	187	176	212	165	185	20.11633	0.377789	
	动物 1 舒张压 (mmHg)	动物 2 舒张压 (mmHg)	动物 3 舒张压 (mmHg)	动物 4 舒张压 (mmHg)	平均 舒张压 (mmHg)	标准差	T 值	P 值 \\
药前值	169	138	163	115	146.25	24.78407		0.679085
药后 10 分	84	93	146	101	106	27.556	0.072856	0.038731

药后 20 分	79	109	137	98	105.75	24.24012	0.058123	0.024881
药后 30 分	80	111	136	98	106.25	23.55667	0.057871	0.052244
药后 40 分	100	111	134	97	110.5	16.78293	0.054118	0.047452
药后 50 分	117	120	134	97	117	15.25341	0.091131	0.116098
药后 60 分	131	120	130	92	118.25	18.19112	0.118371	0.139775
药后 90 分	122	129	144	92	121.75	21.85368	0.188616	
药后 120 分	123	129	148	96	124	21.49419	0.223773	
药后 150 分	124	140	148	98	127.5	22.05297	0.301473	
药后 180 分	123	148	156	108	133.75	22.18671	0.480745	

表 9 化合物 II b (口服) 对猫的降压作用

样品、时间	动物 1 收缩压 (mmHg)	动物 2 收缩压 (mmHg)	动物 3 收缩压 (mmHg)	动物 4 收缩压 (mmHg)	平均 收缩压 (mmHg)	标准差	T 值	P 值 \\
化合物 II b								
10mg/kg								
O.S								
药前值	150	209	185	237	195.25	36.89964		0.170789
药后 10 分	136	139	145	147	141.75	5.123475	0.028345	0.566023
药后 20 分	146	125	153	136	140	12.19289	0.029435	0.52967
药后 30 分	146	126	154	136	140.5	12.15182	0.03041	0.515824
药后 40 分	140	126	154	136	139	11.6046	0.027038	0.322939
药后 50 分	136	130	150	130	136.5	9.433981	0.021523	0.056753
药后 60 分	140	122	152	138	138	12.32883	0.025844	0.000905
药后 90 分	135	130	156	146	141.75	11.61536	0.032596	
药后 120 分	146	131	165	164	151.5	16.21727	0.072973	
药后 150 分	145	139	166	171	155.25	15.6285	0.092893	
药后 180 分	152	142	160	180	158.5	16.11418	0.117733	
药后 210 分			156	186	171	21.2132	0.452377	
药后 240 分			155	202	178.5	33.23402	0.619755	
样品、时间	动物 1 舒张压 (mmHg)	动物 2 舒张压 (mmHg)	动物 3 舒张压 (mmHg)	动物 4 舒张压 (mmHg)	平均 舒张压 (mmHg)	标准差	T 值	P 值 \\
药前值	134	156	116	154	140	18.8326		0.949541
药后 10 分	119	105	100	103	106.75	8.421203	0.018057	0.019637
药后 20 分	135	89	104	89	104.25	21.68525	0.047198	0.398951
药后 30 分	130	90	109	90	104.75	19.06786	0.039029	0.939613
药后 40 分	126	91	102	90	102.25	16.74067	0.024122	0.877248
药后 50 分	126	96	103	87	103	16.67333	0.02588	0.902185
药后 60 分	123	97	102	114	109	11.74734	0.031441	0.980271

04-01-30

16

药后 90 分	125	95	110	107	109.25	12.33896	0.034116
药后 120 分	131	94	115	127	116.75	16.62077	0.113592
药后 150 分	132	98	117	120	116.75	14.08013	0.09535
药后 180 分	133	97	113	131	118.5	16.92139	0.14035